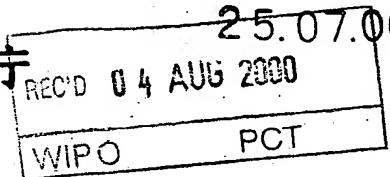


10/018745  
PCT/JP 00/04039

JP 00 14639 日本国特許庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT



GTU

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

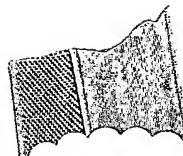
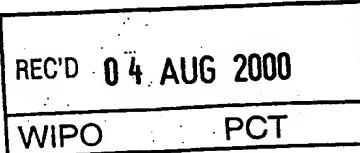
1999年 6月21日

出願番号  
Application Number:

平成11年特許願第173514号

出願人  
Applicant(s):

日本メジフィジックス株式会社



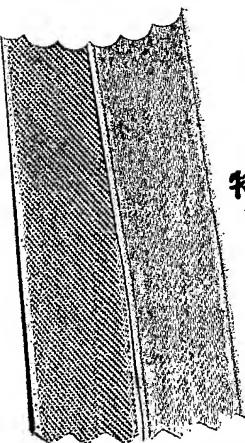
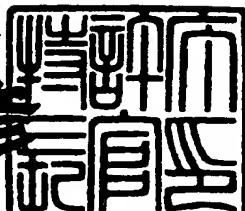
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 6月29日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特2000-3053683

【書類名】 特許願

【整理番号】 9902

【提出日】 平成11年 6月21日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 51/00

【発明者】

【住所又は居所】 宮崎県宮崎郡清武町大字木原 5600

【氏名】 川井 恵一

【発明者】

【住所又は居所】 宮崎県宮崎市大字本郷北方 31-5

【氏名】 高村 徳人

【発明者】

【住所又は居所】 宮崎県宮崎市大字恒久 599-1

【氏名】 西井 龍一

【特許出願人】

【識別番号】 000230250

【氏名又は名称】 日本メジフィジックス株式会社

【代表者】 中村 日出彦

【電話番号】 03-3234-1782

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 055310

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 血漿蛋白質に結合性を有する薬剤の投与方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 血漿蛋白質と結合親和性を有する第一の薬剤の投与に際して、当該薬剤と競合的血漿蛋白親和性を有する第二の薬剤を第一の薬剤の投与と同時にまたはその前後に投与し、第一の薬剤の血漿蛋白質への結合を制御することを特徴とする血漿蛋白質に結合性を有する薬剤の投与方法。

【請求項2】 第一の薬剤および第二の薬剤が共通する血漿蛋白質の結合部位に結合親和性を有する請求項1記載の血漿蛋白質に結合性を有する薬剤の投与方法。

【請求項3】 第一の薬剤が体内用放射性診断薬または体内用放射性治療薬である請求項1または2記載の血漿蛋白質に結合性を有する薬剤の投与方法。

【請求項4】 体内用放射性診断薬または体内用放射性治療薬が、<sup>11</sup>-炭素(<sup>11</sup>C), <sup>15</sup>-酸素(<sup>15</sup>O), <sup>18</sup>-フッ素(<sup>18</sup>F), <sup>32</sup>-リン(<sup>32</sup>P), <sup>59</sup>-鉄(<sup>59</sup>Fe), <sup>67</sup>-銅(<sup>67</sup>Cu), <sup>67</sup>-ガリウム(<sup>67</sup>Ga), <sup>81m</sup>-クリプトン(<sup>81m</sup>Kr), <sup>81</sup>-ルビジウム(<sup>81</sup>Rb), <sup>89</sup>-ストロンチウム(<sup>89</sup>Sr), <sup>90</sup>-イットリウム(<sup>90</sup>Y), <sup>99m</sup>-テクネチウム(<sup>99m</sup>Tc), <sup>111</sup>-インジウム(<sup>111</sup>In), <sup>123</sup>-ヨード(<sup>123</sup>I), <sup>125</sup>-ヨード(<sup>125</sup>I), <sup>131</sup>-ヨード(<sup>131</sup>I), <sup>133</sup>-キセノン(<sup>133</sup>Xe), <sup>117m</sup>-サマリウム(<sup>117m</sup>Sm), <sup>153</sup>-サマリウム(<sup>153</sup>Sm), <sup>186</sup>-レニウム(<sup>186</sup>Re), <sup>188</sup>-レニウム(<sup>188</sup>Re), <sup>201</sup>-タリウム(<sup>201</sup>Tl), <sup>212</sup>-ビスマス(<sup>212</sup>Bi), <sup>213</sup>-ビスマス(<sup>213</sup>Bi)および<sup>211</sup>-アスタチン(<sup>211</sup>At)よりなる群から選ばれる一つの核種で標識されている請求項3記載の血漿蛋白質に結合性を有する薬剤の投与方法。

【請求項5】 第一の薬剤が、ビスアミノチオールまたはその誘導体、モノアミノモノアミドビスチオールまたはその誘導体、ビスマドビスチオールまたはその誘導体、メルカプトアセチルグリシルグリシンまたはその誘導体、ヘキサメチルプロピレンアミノキシムまたはその誘導体、エチレンビス[ビス(2-エトキシエチル)ホスфин](テトロホスミン)またはその誘導体、2,3-ジメルカプトコハク酸またはその誘導体、エチレンシステインダイマー誘導体、メトキシイソブチルイソニトリル誘導体、ポリアミン誘導体、ピリドキシリ

デンアミネート誘導体，メチレンジホスホネート，ヒドロキシメチレンジホスホネート誘導体， $\beta$ -メチル- $\omega$ -フェニルペンタデカン酸またはその誘導体，N-イソプロピル-アンフェタミン，ヒブル酸，ベンジルグアニジンよりなる群から選ばれる一つに核種が標識されている請求項4記載の血漿蛋白質に結合性を有する薬剤の投与方法。

【請求項6】 第二の薬剤が，ブコローム，セファゾリン，フェニルブタゾン，アスピリン，サリチル酸，セフトリアキソン，スルファメチゾール，バルプロ酸，ナブメトン，イブプロフェン，プロベネシドまたはジソピラミドよりなる群から選ばれる一つである請求項5記載の血漿蛋白質に結合性を有する薬剤の投与方法。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、血漿蛋白質に結合性を有する薬剤の有効成分量を制御する薬剤の投与方法の改善に関する。

##### 【0002】

#### 【従来の技術】

一般に治療，診断等を目的として投与される薬物は一度全身血液循環を経由して吸收，分布，代謝，排泄等の過程を経る。吸收，分布の過程において，薬物は血液の流れに乗って移動するが，血管内，組織間隙，細胞内のそれぞれのスペースの間の移行は，蛋白質等と結合していない状態の遊離型薬物の拡散，輸送によって起こり標的作用部位に到達する。移行が定常状態に達すると遊離型薬物の濃度は各スペース間で均一となり，全体の濃度パターンは蛋白質等との結合の大小によって定まる。このように生体の中で薬物は，その特性に応じて一部血漿蛋白質等の生体高分子と可逆的に結合して存在している。一般に毛細血管壁あるいは細胞膜等を透過できるものは非結合型の薬剤であるので，血漿蛋白質等と結合していない遊離型の薬物の作用部位への薬物の移行は，血漿蛋白質等との結合によって大きく影響を受ける。

##### 【0003】

例えば、 $^{99m}\text{Tc}$ -メルカプトアセチルグリシルグリシン（ $^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ ）は、腎臓シンチグラフィーに広く用いられており、特にその管状分泌および腎抽出によって効果的な腎血漿の流れを示すことができる。診断剤の濃度において $^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ は約90%が血漿蛋白に結合していることが知られており（Bubeck B. et al., J. Nucl. Med., 31, 1285-1295, 1993），もし $^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ と同じ蛋白質結合部位に高い結合親和性を有する置換体によって、 $^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ の血漿蛋白結合が抑制されるとするならば、投与後、より早期から明瞭な腎臓のイメージを得ることができ、同時に患者に対する放射能の投与量を減少させることができるとと思われる。しかし、血漿蛋白結合部位における薬物の競合置換を利用して、遊離型の薬物濃度を制御して治療効果あるいは診断効果を高めようとする研究は殆ど行われていないのが現状である。

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記問題点に鑑み血漿蛋白質に対する薬剤の結合を制御して、薬剤の適切な投与方法を提供することを目的とする。

## 【0005】

## 【課題を解決するための手段】

本発明は、血漿蛋白質と結合親和性を有する第一の薬剤の投与に際して、当該薬剤と競合的血漿蛋白親和性を有する第二の薬剤を第一の薬剤の投与と同時またはその前後に投与し、第一の薬剤の血漿蛋白質への結合を制御することを特徴とする血漿蛋白質に結合性を有する薬剤の投与方法である。第一の薬剤および第二の薬剤は共通する血漿蛋白質の結合部位に結合親和性を有する。また、第二の薬剤の投与時期は、第一の薬剤の投与の前後または同時のいずれでもよく、第一の薬剤の適切な効果が得られる遊離濃度が得られる時期に応じて適宜選ばれる。

## 【0006】

第一の薬剤が体内用放射性診断薬または体内用放射性治療薬である場合、その放射性核種は、体内用放射性診断薬または体内用放射性治療薬が、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{59}\text{Fe}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{81m}\text{Kr}$ 、 $^{81}\text{Rb}$ 、 $^{89}\text{Sr}$

チム(<sup>89</sup>Sr), 90-イットリウム(<sup>90</sup>Y), 99m-テクネチウム(<sup>99m</sup>Tc), 111-インジウム(<sup>111</sup>In), 123-ヨード(<sup>123</sup>I), 125-ヨード(<sup>125</sup>I), 131-ヨード(<sup>131</sup>I), 133-キセノン(<sup>133</sup>Xe), 117mサマリウム(<sup>117m</sup>Sm), 153-サマリウム(<sup>153</sup>Sm), 186-レニウム(<sup>186</sup>Re), 188-レニウム(<sup>188</sup>Re), 201-タリウム(<sup>201</sup>Tl), 212-ビスマス(<sup>212</sup>Bi), 213-ビスマス(<sup>213</sup>Bi)および211-アスタチン(<sup>211</sup>At)等から選ばれる。

## 【0007】

この場合に、上記放射性核種によって標識される第一の薬剤のキレート基またはリガンドとしては、例えばビスマミノチオールまたはその誘導体、モノアミノモノアミドビスチオールまたはその誘導体、ビスマミドビスチオールまたはその誘導体、メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシンまたはその誘導体、ヘキサメチルプロピレンアミノキシムまたはその誘導体、エチレンビス[ビス(2-エトキシエチル)ホスフィン](テトロホスミン)またはその誘導体、2, 3-ジメルカプトコハク酸またはその誘導体、エチレンシステインダイマー誘導体、メトキシイソブチルイソニトリル誘導体、ポリアミン誘導体、ピリドキシリデンアミネート誘導体、メチレンジホスホネート、ヒドロキシメチレンジホスホネート、 $\beta$ -メチル- $\omega$ -フェニルペンタデカン酸またはその誘導体、N-イソプロピル-アンフェタミン、ヒブル酸、ベンジルグアニジン等から選ばれる。

## 【0008】

第一の薬剤と置換される第二の薬剤は、例えばブコローム、セファゾリン、フェニルブタゾン、アスピリン、サリチル酸、セフトリアキソン、スルファメチゾール、バルプロ酸、ナブメトン、イブプロフェン、プロベネシドまたはジソピラミド等から選ばれる。

## 【0009】

## 【発明の実施の形態】

血漿蛋白質と結合性を有する第一の薬剤の投与と同時或いはその前後に、第二の血漿蛋白質と高い親和性を示す薬剤を投与すると、結合部位において競合的置換が生じ、第一の薬剤のより高い遊離濃度を生じると考えられ、第一の薬剤を単独で投与するよりは高い薬剤活性を得ることが期待できる。本発明において、かかる血漿蛋白質と結合親和性を有する第一の薬剤は、投与の目的に沿った薬剤であ

れば治療薬または診断薬のいずれでもよい。第二の薬剤は、治療あるいは診断目的とは関係なく、第一の薬剤と同じ血漿蛋白質への競合的結合親和性を有し、第一の薬剤の血漿蛋白質への結合を阻害し第一の薬剤の遊離量を増大させるもの、第一の薬剤と血漿蛋白質への結合部位が共通し、かつより結合親和性の高いものから選ぶのが好ましい。

## 【0010】

一般に薬剤が結合する血漿蛋白質としてはヒト血清アルブミン(HSA),  $\alpha$ -1-酸性糖蛋白質(AGP), チューブリン, リボ蛋白質等があるが、HSAまたはAGPに結合するものが多い。第二の薬剤の選択は、例えば第一の薬剤がHSAに主として結合する性質を有するときは、HSAに結合する性質を有する酸性薬物から選ぶのが好ましく、第一の薬剤がAGPに結合する性質を有するものであれば、AGPに結合する塩基性の薬物から選ぶのが好ましい。また、薬剤の選択に当たって、前記血漿蛋白質への結合親和性以外の、その薬剤の本来の薬理作用が臨床的に許容される範囲であること、常用量の範囲が広く、服用後の血中濃度が高く維持できること等が考慮される。

## 【0011】

第二の薬剤の投与時期は、第一の薬剤の投与と同時またはその前後のいずれでもよく、第一の薬剤の投与目的に合致した効果を及ぼすように適宜選ばれる。薬剤の投与経路は、静脈内、動脈内、皮下、リンパ管、経口等のいずれかが適宜選ばれる。

具体的には、HSAの結合部位としてサイトI, サイトIIおよびサイトIIIがある。サイトIに結合特異性を有する第二の薬剤として、ブコローム(5-n-ブチル-1-シクロヘキシル-2,4,6-トリオキソバヒドロピリミジン), セファゾリン(7-[1-(H)-テトラゾリルアセトアミド]-3-[2-(5-メチル-1,3,4-チアゾリル)チオメチル]-3-セフェム-4-カルボキシラート), フェニルブタゾン(1,2-ジフェニル-3,5-ジオキソ-4-n-ブチルピラゾリジン), バルプロ酸(2-プロピルペンタン酸ナトリウム), アスピリン(2-アセトキシ安息香酸), サリチル酸(0-ヒドロキシ安息香酸), セフトリアキソン((6R,7R)-7-[2-アミノ-4-チアゾイル]-2-メトキシイミノアセトアミド)-3-(2,5-ジヒドロ-2-メチル-6-オキシド-5-オキソ-1,2,4-トリアジン-3-

イルチオメチル)-8-オキソ-5-チア-1-アゾビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸ジナトリウム), スルファメチゾール(N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)スルファニルアミド), カンレノン酸(17-ヒドロキシ-3-オキソ-17 $\alpha$ -ブレグナ-4,6-ジエン-21-カルボキシラート)等, サイトIIに結合特異性を有するものとしてイブプロフェン(2-(4-イソブチルフェニル)プロピオン酸), ナブメトン(4-(6-メトキシ-2-ナフチル)2-ブタノン; ナブメトンの代謝物で6-メトキシ-2-ナフチル酢酸が結合置換効果を示す), プロペネシド(4-(N,N-ジプロピルスルファモイル)安息香酸)等が挙げられる。AGPに結合特異性を有する第二の薬剤として, ジソピラミド( $\alpha$ -(2-ジイソプロピルアミノエチル)- $\alpha$ -フェニル-2-ピリジンアセトアミド), ベラパミル( $\alpha$ -[3-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-メチルアミノ]プロピル]-3,4-ジメトキシ- $\alpha$ -(1-メチルエチル)ベンゼンアセトニトリル), プロプラノール(1-イソプロピルアミノ-3-(1-ナフチルオキシ)-2-プロパノール)等が挙げられる。

## 【0012】

放射性核種で標識される, 血漿蛋白質と結合親和性を有する体内用放射性治療薬または診断薬のキレート基あるいはリガンドとしては, 例えば, メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシン(MAG<sub>3</sub>)またはその誘導体, ヘキサメチルプロピレンアミンオキシム(HMPAO)またはその誘導体, エチレンビス[ビス(2-エトキシエチル)ホスフィン](テトロホスミン)またはその誘導体, 2, 3-ジメルカブトコハク酸またはその誘導体, N,N'-エチレン-L-시스ティンジエチルエステル等のエチレンシスティンダイマー(ECD)誘導体, メトキシイソブチルイソニトリル(MIBI)誘導体, ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)等のポリアミン誘導体, ピリドキシレンイソロイシン等のピリドキシリデンアミネート誘導体, その他のメチレンジホスホネート, ヒドロキシメチレンジホスホネート等の放射性金属と錯体を形成するキレート基等や, 沢素で標識された,  $\beta$ -メチル-p-ヨードフェニルペンタデカン酸(BMIPP), N-イソプロピル-p-ヨードアンフェタミン(IMP), ヨウ化ヒブル酸(OIH), 3-ヨードベンジルグアニジン(MIBG)等が例示される。放射性核種としては, 11-炭素(<sup>11</sup>C), 15-酸素(<sup>15</sup>O), 18-フッ素(<sup>18</sup>F), 32-リン(<sup>32</sup>P), 59-鉄(<sup>59</sup>Fe), 67-銅(<sup>67</sup>Cu), 67-ガリウム(<sup>67</sup>Ga), 81m-クリプトン(<sup>81m</sup>Kr), 81-

ルビジウム( $^{81}\text{Rb}$ )、89-ストロンチウム( $^{89}\text{Sr}$ )、90-イットリウム( $^{90}\text{Y}$ )、 $^{99\text{m}}\text{-テクネチウム}$ ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )、111-インジウム( $^{111}\text{In}$ )、123-ヨード( $^{123}\text{I}$ )、125-ヨード( $^{125}\text{I}$ )、131-ヨード( $^{131}\text{I}$ )、133-キセノン( $^{133}\text{Xe}$ )、 $^{117\text{m}}\text{-サマリウム}$ ( $^{117\text{m}}\text{Sm}$ )、153-サマリウム( $^{153}\text{Sm}$ )、186-レニウム( $^{186}\text{Re}$ )、188-レニウム( $^{188}\text{Re}$ )、201-タリウム( $^{201}\text{Tl}$ )、212-ビスマス( $^{212}\text{Bi}$ )、213-ビスマス( $^{213}\text{Bi}$ )および211-アスタチン( $^{211}\text{At}$ )等が例示され、診断用としては18-フッ素( $^{18}\text{F}$ )、 $^{99\text{m}}\text{-テクネチウム}$ ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )、67-ガリウム( $^{67}\text{Ga}$ )、111-インジウム( $^{111}\text{In}$ )、123-ヨード( $^{123}\text{I}$ )、131-ヨード( $^{131}\text{I}$ )等が用いられることが多い。

## 【0013】

$\text{MAG}_3$ の $^{99\text{m}}\text{-テクネチウム}$ 錯体( $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ )は腎臓に集積性を有するため、腎および尿路疾患の診断を目的として広く用いられている体内用放射性医薬品である。 $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ は、血漿蛋白質に約90%が結合していることが知られている。そこで、血漿蛋白質として血球および血液凝固因子等を除いた血清を用いて、 $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ を第一の薬剤とし、数種類の血清蛋白質と結合親和性を有する薬剤を第二の薬剤として添加したインピトロ実験を行った。その結果、ブコローム、バルプロ酸、ワルファリン等を添加するとヒト血清アルブミン、ラット血清アルブミンいずれに対しても置換効果を示し、血清アルブミンに結合していない $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ の遊離割合は増加しており、特にブコロームを用いた場合に、 $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ の遊離割合が増加した(表1)。ブコロームを20mg/kg負荷した場合のラットの腎臓への $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ の集積を示したのが図5、ラットを用いて $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ 投与10分前にブコローム100mg/kg投与し、 $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ を投与後10分後に体内分布を測定した結果が図6である。これらの結果は、ブコローム負荷を行うことによって遊離した $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ が増加し、迅速な血液からのクリアランスおよび腎臓への集積が生じたことを示しているものである。

## 【0014】

## 【実施例】

以下本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

得られた物質の測定方法、試薬等は下記のものを使用した。

- (1) 限外濾過：東ソー製1.5ml用ULTRACENT-10を用いて濾過した。
- (2)  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ： $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ジェネレーター（メジテック；日本メジフィジックス製）を用い、生理食塩水溶液として溶出したものを用いた。
- (3) 試薬はすべて特級試薬を用いた。
- (4) すべての実験動物は雄性ウイスター系ラット（200-250g）を用いた。実験動物は実験に先立ち、1週間12時間毎の明暗サイクル条件下で飼育した。その期間、餌および水は自由に摂取させた。

## 【0015】

実施例1 血漿蛋白質結合 $^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ の置換の検討

ヒト血清またはラット血清を用い、アルブミンの結合部位サイトIまたはサイトIIに特異的に結合性を有するサイト特異性薬剤として、サイトIにサイト特異性を有するブコローム、バルプロ酸、ワルファリン、セファゾリン、サイトIIに特異性を有するイブプロフェン、オクタン酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム等を用いた血清アルブミンに結合した $^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ の置換を以下の如く行った。

正常ヒト血清のアルブミン値を予め測定し、ヒト血清アルブミン（HSA）濃度が500  $\mu\text{M}$ になるようにリン酸緩衝液（pH=7.4）で調製した。

次に、上記の調製血清にHSAのサイトIまたはサイトIIに特異的に結合性を有するサイト特異性薬剤を、メタノールまたは水で溶解して添加した。コントロール溶液としては、上記調製血清にメタノールまたは水のみを添加したもの用いた。

次に、各サンプルに一定量の $^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ （約740kBq/20  $\mu\text{l}$ ）を加え、それぞれのサンプルより一定量（20-50  $\mu\text{l}$ ）を採取し限外濾過前のサンプルとした。限外濾過器に各サンプル0.9mlを入れて1500×g、10分間の条件で、限外濾過を行った。

次いでそれぞれの濾液中より20-50  $\mu\text{l}$ 採取し限外濾過後のサンプルとした。限外濾過前後のそれぞれのサンプルの放射能（cpm）を測定し、遊離割合（%）を算出し、コントロールの遊離割合に対する薬剤添加サンプルの遊離割合の増加率を下記の如く計算により求めた。

$$\text{遊離割合（%）} = \frac{\text{限外濾過後の放射能（cpm)}}{\text{限外濾過前の放射能（cpm)}} \times 100$$

$$\text{増加率（倍）} = \frac{\text{任意サンプルの遊離割合（%）}}{\text{コントロールの遊離割合（%）}}$$

ラット血清についても同様に、正常ラット血清のアルブミン（RSA）値を予め測

定し、RSAが375 μMになるようにリン酸緩衝液(pH=7.4)で調製してヒト血清と同様に実験に供した。結果を表1に、また、図1、図2にそのグラフを示す。

## 【0016】

ヒト血清中では、コントロールの<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>遊離割合(10.2%)に対して、ブコローム、バルプロン酸、ワルファリンおよびセファゾリンなどのサイトI特異製剤は遊離割合の有意な増加を示した。一方、オクタン酸やオレイン酸などのサイトII特異製剤では、遊離割合の変化は認められなかった。ラット血清中でも同様にサイトI特異製剤の存在下で遊離割合の増加が認められた。以上の結果より、<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>は、サイトI特異的薬剤の添加によって、血中における遊離割合を増加させることができることがわかった。尚、ワルファリン、オクタン酸、オレイン酸は臨床的には不適な薬剤と思われるが、サイト特異性薬剤の影響の確認のために用いた。

## 【0017】

【表1】

サイト特異性薬剤	ヒト血清アルブミン(HSA)		ラット血清アルブミン(RSA)	
	<sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub> 遊離割合(%)		<sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub> 遊離割合(%)	
	投与量 200 μM	400 μM	200 μM	400 μM
コントロール	10.2%		24.7%	
ブコローム	12.2%	13.7%	32.7%	43.8%
バルプロ酸	11.9%	13.0%	28.4%	29.3%
ワルファリン	11.5%	13.5%	33.5%	43.2%
セファゾリン	11.1%	14.7%	28.5%	33.5%
イブプロフェン	10.1%	10.5%	28.4%	33.0%
オクタン酸	9.6%	9.8%	—	—
オレイン酸	8.7%	9.4%	—	—

## 【0018】

実施例2 置換薬負荷ラットの<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>の体内分布の測定

<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>の体内分布を、コントロール群およびブコローム負荷群について検討した。ウイスター系ラットに<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>(740kBq/100 μl)を尾静脈より投与し、一定時間後に断頭屠殺し、血液を採取すると共に各臓器を摘出し重量を秤量した後放射能を測定した。放射能の半減期を補正した後、各臓器への集積率(%投与量/臓器および%投与量/g組織)を求めた。

ブコローム負荷群は、<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>投与5分前にブコロームを20mg/kg体重または100mg/kg体重となるように尾静脈より投与した。測定結果を表2、表3(以上コントロール群)、表4、表5(以上ブコローム負荷20mg/kg)および表6(ブコロ

ーム負荷100mg/kg)に示す。

## 【0019】

$^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ をコントロールおよびブコロール存在下でそれぞれラットに投与したところ、ブコロール存在下では、血中からの放射能クリアランスが促進され(図3)，また血液放射能中の $^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ の遊離割合が顕著に増大していた(図4)。腎臓集積(%投与量/臓器)は、コントロール群では2分から5分にかけて増加し，その後徐々に消失したのに対し，ブコロール群では，投与直後(2分)に早くも最大値に達し，その後コントロール群よりも速やかに消失した(図5)。図6に投与10分後のラット体内分布(%投与量/g組織)を示す。ブコローム負荷時には，目的臓器である腎臓からの消失が速やかであるため既に放射能がコントロール群に比してかなり消失し，血液その他の臓器からのクリアランスも速やかであることが示された。

## 【0020】

【表2】

ラットにおける $^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ の体内分布(コントロール: %投与量/臓器)				
	2分	5分	10分	15分
脾臓	0.110±0.024	0.064±0.001	0.025±0.006	0.014±0.001
肺臓	0.137±0.026	0.079±0.013	0.084±0.050	0.030±0.001
胃	0.278±0.011	0.169±0.003	0.119±0.043	0.178±0.009
肝臓	5.196±0.387	5.187±2.759	1.671±0.099	0.973±0.266
腎臓	23.882±4.869	31.324±4.979	29.198±3.729	15.884±3.960
心臓	0.262±0.039	0.184±0.046	0.079±0.028	0.034±0.004
筋肉	0.835±0.116	0.594±0.105	0.275±0.042	0.129±0.084
皮膚	0.236±0.119	1.309±0.941	15.872±4.042	38.419±2.150

## 【0021】

【表3】

ラットにおける $^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ の体内分布(コントロール: %投与量/g組織)				
	2分	5分	10分	15分
血液	1.482±0.137	0.968±0.163	0.387±0.018	0.160±0.022
脾臓	0.171±0.031	0.104±0.014	0.044±0.008	0.026±0.006
肺臓	0.233±0.029	0.150±0.001	0.096±0.027	0.048±0.007
胃	0.176±0.011	0.031±0.012	0.015±0.010	0.110±0.050
肝臓	0.579±0.081	0.523±0.268	0.145±0.009	0.100±0.024
腎臓	13.039±3.194	15.721±0.992	15.626±2.763	8.282±1.222
心臓	0.448±0.056	0.290±0.044	0.128±0.031	0.057±0.010
筋肉	0.621±0.100	0.470±0.064	0.213±0.008	0.112±0.057

## 【0022】

【表4】

ラット: $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ の体内分布 (ブコローム負荷 20mg/kg : %投与量/臓器)				
	2分	5分	10分	15分
脾臓	0.103 ± 0.001	0.048 ± 0.006	0.018 ± 0.009	0.011 ± 0.003
肺臓	0.239 ± 0.072	0.139 ± 0.030	0.060 ± 0.023	0.075 ± 0.053
腎臓	0.289 ± 0.057	0.163 ± 0.023	0.111 ± 0.032	0.104 ± 0.040
肝臓	7.289 ± 0.333	3.140 ± 0.745	1.217 ± 0.471	0.806 ± 0.187
腎臓	26.404 ± 2.243	22.952 ± 9.437	17.118 ± 8.295	9.544 ± 3.655
心臓	0.210 ± 0.034	0.114 ± 0.019	0.037 ± 0.012	0.029 ± 0.014
肺臓	0.742 ± 0.044	0.466 ± 0.137	0.148 ± 0.079	0.088 ± 0.025
尿	0.802 ± 0.709	2.692 ± 2.721	14.792 ± 4.307	23.969 ± 18.025

【0023】

【表5】

ラット: $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ の体内分布 (ブコローム負荷 20mg/kg : %投与量/g 純組織)				
	2分	5分	10分	15分
血液	1.050 ± 0.057	0.544 ± 0.043	0.186 ± 0.076	0.152 ± 0.088
脾臓	0.153 ± 0.018	0.083 ± 0.005	0.026 ± 0.011	0.018 ± 0.006
肺臓	0.314 ± 0.013	0.145 ± 0.017	0.062 ± 0.021	0.038 ± 0.052
腎臓	0.145 ± 0.121	0.033 ± 0.017	0.033 ± 0.020	0.032 ± 0.012
肝臓	0.853 ± 0.135	0.280 ± 0.017	0.117 ± 0.035	0.088 ± 0.028
腎臓	13.069 ± 0.379	11.050 ± 4.260	8.558 ± 3.867	4.809 ± 1.823
心臓	0.329 ± 0.034	0.172 ± 0.021	0.057 ± 0.017	0.045 ± 0.021
肺臓	0.613 ± 0.013	0.373 ± 0.073	0.120 ± 0.049	0.081 ± 0.020

【0024】

【表6】

ラット: $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ 投与 10 分後の体内分布 (ブコローム負荷 100mg/kg : %投与量/臓器)	
コントロール	ブコローム負荷
血液	0.317 ± 0.073
脳	0.010 ± 0.001
肝臓	0.052 ± 0.008
肺臓	0.046 ± 0.000
腎臓	0.024 ± 0.024
肝臓	0.161 ± 0.001
腎臓	6.191 ± 0.187
心臓	0.101 ± 0.015
肺臓	0.195 ± 0.030

【0025】

実施例3 ラットの  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  レノグラフィーにおける蛋白結合置換の検討  
ウイスター系ラット (400g) を用い、 $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  レノグラフィーにおける蛋白結合置換を検討した。装置は、Prism 3000(picker)を用いた。

ラットの大脚静脈にカテーテルを挿入しておき、コントロールとして  $^{99m}\text{Tc-MA}$   
 $\text{G}_3$  (11.1MBq) をカテーテルより静注し、レノグラフィーを撮影した。撮影は、1  
0秒/scanで20分間行った。約2時間後排尿とバックグラウンド減少を確認した後、  
同一ラットを用い、ブコローム負荷を行った。ブコロームは、エタノールで溶解

して20mg/kgとなるように調整し、マイクロインジェクターを用いて10分間で静注した。ブコロームの静注が終了した後約5分後に<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>をカテーテルより静注し、レノグラフィーを撮影した。撮影は同様に10秒/scanで20分間行った。腎臓の機能解析に用いられるレノグラム表示(腎臓の時間-放射能曲線)を図7に示す。コントロール群では、<sup>99m</sup>Tc-MAG3投与後初期の放射能曲線のたちあがりが緩やかで、ピーク時間が240秒であるのに対し、ブコローム群では急速にたちあがり、ピーク時間は半分の120秒であった。腎機能はこのレノグラムにおけるピーク時間や直線回帰時の直線の傾きによって解析される。このように<sup>99m</sup>Tc-MAG3の血漿蛋白結合を抑制することにより、レノグラムは理想的なシンプルな曲線で近似できるようになり、解析が容易になり、またピーク時間の短縮により、解析時間も短縮できる。

## 【0026】

【表7】

ラットの <sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub> レノグラムデータの解析結果		
	ピーク時間(秒)	勾配(カウト/秒)
ラット1		
コントロール	240	1.165
ブコローム負荷	110	2.208
ラット2		
コントロール	170	0.941
ブコローム負荷	120	2.000

## 【0027】

## 【発明の効果】

本発明により、血漿蛋白質に対する薬剤の結合を制御して遊離薬剤濃度を高め、有効薬剤量の増加、全投与量の抑制等の適切な薬剤の投与が可能になった。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】 ヒト血漿蛋白質結合<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>の置換による遊離割合を示す図である。

【図2】 ラット血漿蛋白質結合<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>の置換による遊離割合を示す図である。

【図3】 ラットの血中<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>のクリアランスを示す図である。

【図4】 ラットの血中<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>の遊離割合を示す図である。

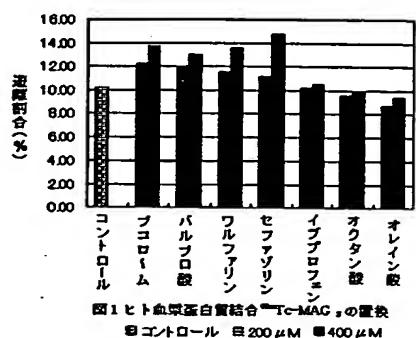
【図5】 ラットの腎臓への<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>の集積を示す図である。

【図6】 ラットの<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>体内分布に対するブコローム負荷の影響を示す図である。

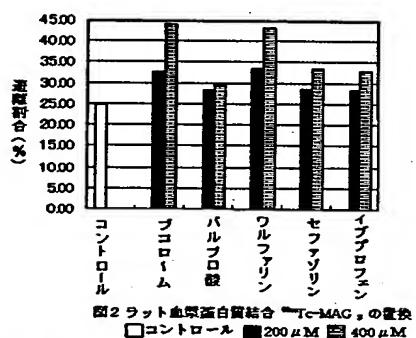
【図7】 ラットの<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>レノグラムを示す図である。

## 【書類名】 図面

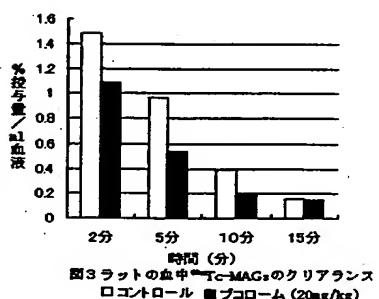
【図1】

図1 ヒト血清蛋白質結合  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>2</sub> の変換  
□ コントロール ■ 200  $\mu\text{M}$  ▨ 400  $\mu\text{M}$ 

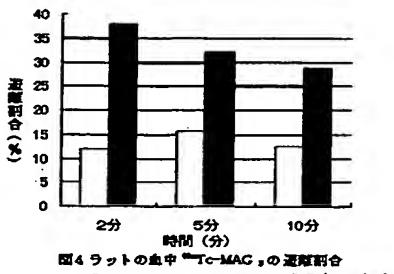
【図2】

図2 ラット血清蛋白質結合  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>2</sub> の変換  
□ コントロール ■ 200  $\mu\text{M}$  ▨ 400  $\mu\text{M}$ 

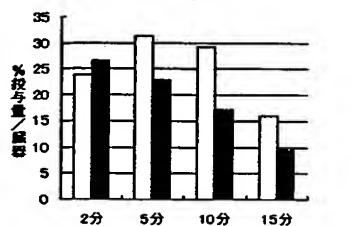
【図3】

図3 ラットの血中  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>2</sub> のクリアランス  
□ コントロール ■ ブコローム (20mg/kg)

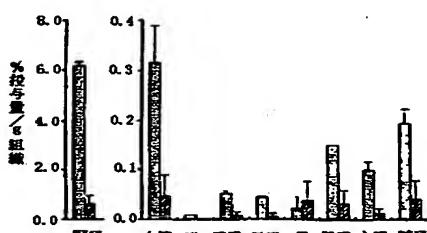
【図4】

図4 ラットの血中  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>2</sub> の適度割合  
□ コントロール ■ ブコローム (20mg/kg)

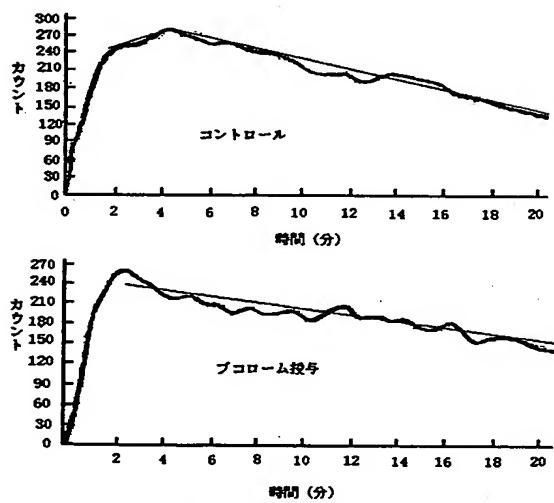
【図5】

図5 ラットの腎臓への<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>の累積  
コントロール ■ プロコーム負荷(20mg/kg)

【図6】

図6 ラットの<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>体内分布に対するプロコーム負荷の影響  
□ コントロール ■ プロコーム負荷(100mg/kg)

【図7】

図7 ラットの<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>レノグラム

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 血漿蛋白質に対する薬剤の結合を制御して、薬剤の適切な投与方法を提供することを目的とする。

【解決手段】 血漿蛋白質と結合親和性を有する第一の薬剤の投与に際して、該薬剤と競合的血漿蛋白質親和性を有する第二の薬剤を第一の薬剤の投与と同時にまたはその前後に投与し、第一の薬剤の血漿蛋白質への結合を制御することを特徴とする血漿蛋白質に結合性を有する薬剤の投与方法。

【選択図】 なし

出願人履歴情報

識別番号 [000230250]

1. 変更年月日 1990年 8月29日

[変更理由] 新規登録

住 所 兵庫県西宮市六湛寺町9番8号  
氏 名 日本メジフィジックス株式会社

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**